

A diabetes az egyik legnagyobb egyéni és társadalmi terhet jelentő krónikus megbetegedés, amely a kardiovaszkuláris betegségek kialakulásának egyik legjelentősebb rizikó faktora. A 21. század egyik legégetőbb egészségügyi problémája a 2-es típusú diabetes (2TDM) prevalenciájának jelentős növekedése. Populációs vizsgálatok adatai szerint a felnőttkori obezitás „epidémiáját” a 2-es típusú diabetes mellitus (2TDM) „epidémiája” követi. Ezzel párhuzamosan a 2TDM prevalenciája a gyermekkorban is emelkedő tendenciát mutat. A gyermek-és fiatalkori obezitás a kardiovaszkuláris megbetegedések egyéb rizikó faktoraival is szoros összefüggést mutat. Az obezitás és a 2TDM kapcsolata elsősorban az inzulin rezisztenciában rejlik, amely szerepet játszik a kövérséggel társult egyéb patofiziológiai állapotok, mint a hipertónia, dislipidémia, a policisztás ovárium szindróma és a korai ateroszklerózis kialakulásában is. A glukóz intoleranciával és/vagy inzulin rezisztenciával, hipertóniával, dislipidémiával és viscerális típusú obezitással járó ún. multimetabolikus szindrómát hazai gyermekpopulációban is leírták. A fenti irodalmi előzmények és megfontolások arra ösztönöztek minket, hogy megvizsgáljuk, a 2TDM, illetve a metabolikus szindróma (MS) előfordulását kövér gyermekekben. Vizsgáltuk a szindróma prevalenciáját, a patofiziológiai történéseket, a genetikai hátteret és a késői szövődmények korai jeleinek előfordulását

1. A 2-es típusú diabetes, ill. a metabolikus szindróma célzott szűrése elhízott gyermekekben és fiatalokban.

- 2003-2007 között végzett iskolai szűrővizsgálat során 1280, 12-19 éves tanuló közül összesen 196 (15,3%) túlsúlyos, illetve kövér gyermeket találtunk. Életkoruk $13,5 \pm 2,9$ év, a nem szerinti megoszlás: 97 fiú/99 lány volt. Az MS prevalenciája a WHO és IDF kritériumok alapján nem különbözött egymástól szignifikánsan. A teljes beteganyagra nézve a metabolikus szindróma elfordulása a WHO definíciója szerint: 46,4% (91 fő; 48 leány és 43 fiú) volt. Az életkor szerinti megoszlása a következő volt: < 12 év: 18 fő (19,8 %), 12-14 év között: 38 fő (42,9 %) és 15-19 év között: 34 fő (38,5 %). Az IDF definíciója alapján az MS előfordulása 48 % (94 fő; 57 fiú és 37 leány) volt. Az életkor szerinti megoszlás a következő volt: < 12 év: 22 fő (23,4 %), 12-14 év között: 37 fő (39,4 %) és 15-19 év között: 35 fő (37,2 %). Megvizsgáltuk, hogy az MS-t jellemző kritériumok (centrális elhízás, emelkedett triglicerid, csökkent HDL-koleszterin-szint, magas vérnyomás, ill. szénhidrát anyagcsere zavar) milyen számban és arányban van jelen a teljes beteganyagban: 16 gyermeknél (8,1 %) 1, 70 főnél (35,7 %) 2, 78 gyermeknél (39,8 %) 3, 32 betegben (16,3 %)

pedig 4 kritérium volt egyidejűleg jelen. A 2, ill. 3 kritérium jelenléte szignifikánsan ($p < 0,001$) gyakrabban fordult elő, mint akár az 1, ill. 4 anomália együttes fellépése. A kritériumok (anomáliák) nemek, ill. korcsoportok szerinti eloszlását a teljes beteganyagban az. 1. sz. táblázat tartalmazza:

1. sz. táblázat

Egy vagy több anomália előfordulása					
Vizsgált csoport		1 kritérium	2 kritérium	3 kritérium	4 kritérium
Fiúk	fő	11	40	32	14
	%	11,34	41,24	32,99	14,43
Lányok	fő	5	30	46	18
	%	5,05	30,30	46,46	18,18
<12 év	fő	1	18	17	8
	%	2,27	40,91	38,64	18,18
12-14 év	fő	7	17	26	15
	%	10,77	26,15	40,00	23,08
15-19 év	fő	8	35	35	9
	%	9,20	40,23	40,23	10,34

A négy obligát kritérium relatív prevalenciája a teljes beteganyagra nézve egymástól nem különbözött szignifikánsan: Minthogy a gyermekeket túlsúlyosság miatt vizsgáltuk, a BMI csaknem az egész beteganyagban (185 fő; 94.4%) kóros volt. Szénhidrát-anyagcsere zavar 118 betegnél (60,2%) volt kimutatható. A betegek valamivel több mint felénél (108 fő, 52,5 %) fordult elő hipertónia, dislipidámia pedig 94 gyermekben (48 %) volt diagnosztizálható. A 2TDM előfordulása a teljes beteganyagban alacsony (8 gyermek, azaz 4 %) volt, ugyanakkor a 2TDM előfutárak tekintett csökkent glukóz toleranciát (IGT) 75 betegben (38,2%) diagnosztizáltuk. A metabolikus szindróma prevalenciájával korrelál az IGT megléte, a WHO definíciója alapján diagnosztizált 91 betegből 70 főnél (76,9%), az IDF kritériumai alapján diagnosztizált 94 betegből pedig 71 gyermekben (75,5%) áll fent IGT. Az emelkedett éhomi vércukorszint (IFG) prevalenciája ugyanakkor nagyon alacsony volt: a WHO szerint 3 gyermek (1,5%) az IDF ajánlása szerint 6 fő (3%) sorolható ebbe a csoportba. A HOMA index alapján a gyermekek fele (50 %) inzulinrezisztenciában szenvedett. A szindróma

rizikófaktorainak megoszlása a metabolikus szindrómában szenvedő gyermekekben a következő volt: (Per definicionem itt mindenkinél legalább 2 kritérium megtalálható, mivel legalább két anomália megléte szükséges a szindróma kimondásához). Két kritérium kis százalékban fordult elő; WHO definíciója szerint összesen 1, az IDF kritériumok alapján pedig 2 főnél. A betegek zömében 3 rizikófaktor jelenlétét észleltük: WHO alapján 58 gyermekben (63,7%), az IDF alapján pedig 68 betegben (64,89%). Mind a 4 kritérium együttes előfordulása pedig hozzávetőlegesen a betegek harmadát érintette; a WHO szerint 32 beteget (35,2 %), IDF szerint 31 gyermeket (33%). A nem obligát kritériumok is viszonylag magas arányban fordultak elő: a derékkörfogat: lányok 72,7%-ában, a fiúk 91,4 %-ban volt 90 percentil felett; a különbség NS. Az MS nem obligát tünetei közül a CRP a betegek 38,9%-ában volt emelkedett, a mikroalbuminúria a gyermekek 62,5 %-ában volt kóros. Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy az MS prevalenciája. kövér gyermekekben magas. Az MS fennállása és a késői kardiometaabolikus szövődmények közötti összefüggés miatt indokolt az obez gyermekek korai szűrése, és ha szükséges, kezelése.

- A nem alkoholos zsírmáj (NASH) az irodalmi adatok szerint elsősorban obezitásban, hiperlipoproteinémiában és diabetesben (inzulin rezisztenciában) fordul elő. A NASH a metabolikus szindróma egyik komponense, amelyben a klinikai spektrum az egyszerű zsírmájtól az szteatohepatitiszen keresztül a cirrózisig, illetve a hepatocelluláris karcinomáig terjed. A kórképet a felnőttgyógyászatban már régóta ismerik, ahol előfordulása az átlagnépességben 14-24 %-ra tehető. Gyermekkori előfordulásáról azonban kevés irodalmi adat ismert. Mindezek alapján megkezdtuk a NASH szűrését és klinikai jellemzőinek vizsgálatát gyermekkorban obezitásban, csökkent glukóz toleranciában (IGT), valamint 1TDM-ben és 2TDM-ben. A NASH diagnózisának felállítása a megfelelő laboratóriumi leleteken (elsősorban az emelkedett szérum transzferáz aktivitáson), a máj kóros ultrahang képén, és az egyéb májbetegséget okozó állapot kizárásán alapszik. Az eddigiekben kiszűrt összesen 48 gyermek közül 21-en (44 %) szenvedtek 1TDM-ben, 16-an (33 %) 2TDM-ben, 11 betegben (23 %) az emelkedett szérum transzferáz aktivitás szénhidrát anyagcserezavar nélkül jelentkezett (ESTA). A betegek életkora nagyjából megegyezett és pubertas körüli volt (átlag, tartomány 1TDM: 11,8; 4-17 év, 2TDM: 14,2; 6-18 év, ESTA: 13,9; 11-19 év). A nemek aránya mindkét diabeteszes csoportban közel azonos volt, az ESTA csoportban azonban fiú túlsúly volt megfigyelhető. (F/L arány 1TDM-ben: 11/10, 2TDM-ben: 9/7, NS, ESTA-ban: 9/2). A BMI a 2TDM-ben szenvedő csoportban volt a legmagasabb (átlag,

tartomány 1TDM: 17,5; 13,2-25,9 kg/m²), 2TDM: 33,5; 17,3-50,2 kg/m²), ESTA: 27,6; 20,4-33,6 kg/m²). A NASH patomechanizmusának minél alaposabb megismerése elvezethet az obezitás és 2TDM ezen súlyos, esetenként fatális komorbid tényezőjének a megelőzéséhez.

Ezeket az eredményeket kongresszusokon prezentáltuk, közlésük folyamatban van.

2. Az obezitás, a metabolikus szindróma és a 2-es típusú diabetesz patofiziológiájával kapcsolatos vizsgálatok

- A 2-es típusú diabetesz pattgenezise még napjainkban sem kellően ismert. Ezért kiemelkedő jelentőségűek azok a vizsgálatok, amelyek a patfiziológiai folyamatok minél alaposabb megismerésére irányulnak. Magunk a nitrogén monoxid (NO) metabolizmus szerepét vizsgáltuk a diabéteszes kialakulásában, gyermekekben. Technikai okból első lépésben az 1-es típusú diabeteszben (1TDM) szenvedő gyermekeket vizsgáltuk. Munkánk célja az volt, hogy jellemezzük a hiperglikémiás állapot hatását a vizeletben előforduló NO végtermékek koncentrációjára, valamint a fehérvérsejtekben található indukálható NO szintáz enzim (NOS II) aktivitására és expressziójára. diabéteszes gyermekek vizeletében az egészséges gyermekekkel összehasonlítva a NO végtermékek, azaz a nitrit és nitrát koncentrációját emelkedettnek találtuk. Ugyanakkor a NOS II mennyisége a fehérvérsejtekben csak a diabéteszes gyermekek egy részében emelkedett meg. Ebben a "NOS pozitív csoportban" szignifikáns összefüggést találtunk a fehérvérsejtekben észlelt NOS aktivitás és expresszió között. Eredményeink alapján megállapíthatjuk, hogy a vizelet NO végtermékek koncentrációjának, illetve a fehérvérsejtek NOS II mennyiségének a vizsgálata nem nyújt értékelhető támpontot az 1TDM előrejelzéséhez gyermekekben.

Az eredményeket közlemény formájában közöltük.

- Napjainkban egyre hangsúlyosabbá válik a metabolikus szindróma részeként megjelenő 2TDM kialakulásának gyulladásos eredete. Magunk azt a kérdést tettük vizsgálatunk tárgyává, hogy az 1-es típusú diabetesz etiológiájában általunk is igazoltan szerepet játszó nitrogén monoxidnak mint szabad gyöknek, illetve jelátvivő molekulának, milyen szerepe van az MS illetve 2TDM kialakulásában. A napjainkban sok tudományos vitát kiváltó MS definícióknak legbiztosabb pillére az abdominális obezitás. Az abdominális, ill. vizsцерális zsírszövet számos hormont, illetve citokint/adipokint (leptin, adiponektin, rezisztin). termel. Minthogy irodalmi adatok alapján az NO termelés és a nitrogén monoxid szintáz (NOS) aktivitás szoros kapcsolatban áll a testsúly, illetve étvágszabályozással,

jelenleg zajló vizsgálatunkban elemezzük az adipokinek hatását az NO metabolizmusra és ezen keresztül szerepüket Az MS ill. 2TDM kialakulásában. Vizsgáljuk szénhidrát anyagcserezavarban (IGT ill. 2TDM) szenvedő, ill. nem szenvedő obezus, valamint normális testalkatú gyermekek

1. vérből preparált granulociták NOS aktivitását és expresszióját. A NOS II aktivitás meghatározása jelzett argininből jelzett citrullin képződése alapján, valamint a NOS II fehérje mennyiségi meghatározása Western blot technika alkalmazásával történik.
2. szérumból, ill. vizeletükből az NO végtermékeit (nitrit + nitrát) Griess reakcióval
3. plazmájából a leptin, adiponektin, rezisztin és C reaktív protein szinteket ELIZA, ill. immunturbidimetriás módszer segítségével.

Az 1. és 2. pontban ismertetett vizsgálatok már lezárultak, a 3.pontban szereplő vizsgálatok jelenleg még zajlanak. Az eredmények kiértékelése jelenleg még folyamatban van.

- Az obezitás és a gyulladás kapcsolatának további tisztázása érdekében azt tettük vizsgálataink tárgyává, hogyan változik az immunrendszer homeosztázisában szerepet játszó CD4⁺, CD25⁺ regulátoros T sejtek (Treg) számbeli aránya és működése obezitásban szenvedő betegeinkben. A flow citometriás analízishez 12 obezus (fiú/leány: 5/7, életkor: 13 [9-16] év, BMI: 34,2 [28,6-43,7] kg/m²) és 10 egészséges gyermek (fiú/leány: 4/6, életkor: 13 [9-18] év, BMI: 20,9 [18,9-23,9] kg/m²) perifériás vérből izolált mononukleáris sejteket használtunk. Az alacsony szintű szisztémás gyulladás jeleként az obezus csoport sülyyedése (19 [8-22] mm/óra) szignifikánsan gyorsultnak mutatkozott az egészséges gyermekekhez (9 [4-15] mm/óra, p <0,05) képest. Ugyanakkor nem találtunk különbséget a két csoport között sem a T reg (2,5 [1,60-3,90] vs. (2,7 [1,50-4,60] %), sem a dendritikus sejtek (plazmocita eredetű dendritikus sejtek: 0,33 [0,02-0,59] vs. 0,37 [0,25-1,21] %; mieloid eredetű dendritikus sejtek: 0,67 [0,33-1,65] vs. 0,76 [0,46-1,38] %), sem a TNF- α pozitív (25,75 [7,32-70,75] vs. 33,43 [5,57-73,3] %), ill. interleukin-12 (IL-12) pozitív (10,3 [1,36-35,8] vs. 13,4 [4,93-35,6] %); monociták számában. Az IL-2⁺ (12,5 [8,5-15,5] vs. 13,5 [12,00-22,00] %), ill. Interferon- γ (19,2 [10,2-27,9] vs. 16,00 [14,00-27,00] %) pozitív CD4⁺ sejtek százalékos aránya is hasonló volt az obezus és kontroll csoportban. Ugyanakkor az IL-4⁺ CD4⁺ sejtek előfordulása kövér gyermekekben (3,85 [2,50-5,70] %), szignifikánsabb (p <0,05) alacsonyabb volt, mint az egészséges kontrollokban. (5,10 [3,5-8,00] %). Ezzel párhuzamosan - feltehetően a pro-és anti-inflammatoros faktorok (adipokinek) megváltozott termelődésének

hatására - az obeseus gyermekekben a Th1/Th2 hányados növekedését észleltük. Jelenleg is zajló, a vizszerális zsírszövetben termelőő adipokineknek az obezításban, metabólikus szindrómában, illetve a 2-es típusú diabeteszben észlelhető megváltozott szekréciójára irányuló vizsgálataink - reményeink szerint - választ fognak adni az általunk obezításban talált immunológiai eltérésekre is.

Az eredményeket közlemény formájában már publikáltuk

- A zsírszövet, amelynek a legújabb kutatások alapján kulcsszerepe van az inzulinrezisztencia kialakulásában, számos az inzulin hatását befolyásoló polipeptidet termel, mint a leptin, a tumor nekrosis faktor- α (TNF- α), az Acrp30/adiponektin/adipoQ és Interleukin 6 (IL 6). Az emelkedett TNF- α szint szerepet játszik az elhízáshoz társuló inzulinrezisztencia kialakulásában. A zsírszövetben kimutatták a toll-like receptor (TLR)-4, a TLR2, ill. a szinkrongenerátor aktivált receptor (PPAR)- γ gének expresszióját. A TLR4 D299G és T399I polimorfizmusai, a TLR2 R677W és R753Q polimorfizmusai, ill. a PPAR- γ P12A polimorfizmusa befolyásolhatják a zsírsejtek TNF- α termelését, következményesen az inzulinrezisztencia alakulását. Vizsgálatunk célkitűzése volt a serum TNF- α , szolubilis TNF Receptor-2 (sTNFR2) szintek és az inzulinrezisztencia meghatározása obez gyermek, obez felnőtt és kontroll csoportokban. Továbbá vizsgáltuk a TLR4, a TLR2, ill. a PPAR- γ génpolimorfizmusainak hatását ezen paraméterekre. Vizsgálatainkban a polimorfizmusokat PCR-RFLP technikával határoztuk meg 79 obez gyermekben (Ogy: kor: átlag \pm SD, 13 \pm 3 év; BMI: 31 \pm 5,4 kg/m²), 171 obez felnőtt betegben (Of: 57,2 \pm 11 év; 28,1 \pm 4,1 kg/m²). Kontrollként nembn, korban illesztett, 42 nem obez gyermeket (NOgy: 14,8 \pm 3,2 év; 17,5 \pm 2,5 kg/m²), és 91 nem obez felnőttet (NOf: 50,8 \pm 5,7 év; 24,1 \pm 2,9 kg/m²) vizsgáltunk. A citokinszinteket ELISA módszerrel határoztuk meg. Az Ogy és az Of csoportokban a TNF- α és sTNFR2 szintek szignifikánsan magasabbak voltak a kontroll csoportokhoz (NOgy, NOf) képest (p<0,01). Pozitív korreláció mutatkozott a gyermek és felnőtt obez csoportokban a TNF- α , sTNFR2 szintek, valamint a BMI, és az inzulinrezisztenciát jelző HOMA-index között (p<0,05). A TLR4 két polimorfizmusának előfordulási gyakoriságát vizsgálva nem találtunk szignifikáns különbséget a csoportok között. Azonban az Ogy, Of csoportokon belül, a mutáns alléleket (299G, 399I) hordozó betegeknél szignifikánsan alacsonyabb TNF- α , sTNFR2 szintek, és HOMA-index volt mérhető, a vad típusú (299D, 399T) alléleket hordozókhoz képest (Ogy csoport: TNF- α 4,4 \pm 0,7 pg/ml vs 5,5 \pm 0,9 pg/ml; sTNFR2 2,9 \pm 1,2 ng/ml vs 4,4 \pm 1,1 ng/ml; HOMA-index 1,1 \pm 0,9 vs 2,6 \pm 2,3; Of group: TNF- α 5,0 \pm 1,2 pg/ml vs 6,2 \pm 1,7 pg/ml; sTNFR2 6,9 \pm 1,3 ng/ml vs 7,4 \pm 2,6 ng/ml; HOMA-index 3,5 \pm 1,3 vs 5,8 \pm 3,5). A TLR2 gén 622-es pozíciójában nem találtunk

polimorfizmust a vizsgált populációban. A TLR2 R753Q polimorfizmusa nem járt citokinszint ill. HOMA-index eltéréssel. A PPAR- γ gén 12A ill. 12P alléljainak előfordulási gyakoriságát vizsgálva nem találtunk különbséget a csoportok között. Azonban az Ogy csoportban, a 12A allél hordozók szignifikánsan magasabb éhomi inzulinszinttel ill. HOMA-indexszel rendelkeztek, a 12P allél hordozókhoz viszonyítva. Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy az emelkedett TNF- α és a sTNFR2 szintek szerepet játszhatnak az inzulinrezisztencia létrejöttében elhízott gyermekeknél, a felnőttekhez hasonlóan. A TLR4 és a PPAR- γ gén polimorfizmusai befolyással lehetnek a citokinszintek és az inzulinrezisztencia alakulására gyermekeknél és felnőtteknél egyaránt.

Az eredményeket hazai és nemzetközi kongresszusokon már prezentáltuk, a munkából készült közlemény írása jelenleg zajlik.

3. Ritka diabeteszes kórformák vizsgálata

Az utóbbi évek kutatásai rámutattak az egyéb speciális diabetesz formák növekvő incidenciájára is. Egyes feltételezések szerint a fejlett országokban az összes diabetesz 1-5%-ának hátterében a Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) állhat. Az utóbbi években a MODY - mint a diabetesz genetikai defektuson alapuló formája - a kutatók érdeklődésének középpontjába került. A MODY-asszociált transzkripciós faktorok – HNF 4 α (MODY 1), HNF 1 α (MODY 3), inzulin promotor faktor 1 (IPF 1; MODY 4), HNF 1 β (MODY 5) és neurogén differenciációs faktor 1 (NeuroD1) vagy béta sejt E-box transzaktivátor (BETA2; MODY 6) – a béta sejt nukleuszában működnek és az inzulin gén transzkripcióját szabályozzák. A HNF 1 β mutációi jól elkülöníthető szubtípust jelenítenek meg. Ez a nukleáris faktor kulcsszerepet tölt be a vese fejlődésében és a nefron differenciálódásában. A MODY 5 fenotípusára jellemzőek különböző urogenitális manifesztációk. A veseeltérések a szénhidrát háztartás zavara előtt jelentkeznek. Első lépcsőben elemeztük azoknak gyermekeknek a kórtörténetét, akiket 1993 és 2003 között az I számú Gyermekklinikán cisztás jellegű vesebetegséggel kezeltek. Második lépcsőben kérdőíves felmérés alapján feltérképeztük a szénhidrát anyagcserezavar előfordulásának gyakoriságát a gyermekek családjában. A jelzett periódusban klinikánkon 25 policisztás (PCVB) és 34 multicisztás vesebetegségben (MCVB) szenvedő gyermeket kezeltek. A szoliter veseciszta diagnózisát 5 gyermekben állították fel. Ezeknek a gyermekeknek a családjában szénhidrát anyagcserezavar nem fordult elő, így őket a további elemzésből kihagytuk. Az alapbetegség mellett egyéb fejlődési rendellenesség

előfordulása a PCVB-ben szenvedő betegek 40% -ban (ebből urogenitális fejlődési rendellenesség 17 %), az MCVB-ben szenvedőkben 44 %-ban (ebből urogenitális fejlődési rendellenesség 23 %) volt. A kérdőívre választ adók aránya a PCVB csoportban 63 %, az MCVB csoportban 50 % volt. A felmérés időpontjában a PCVB csoport tagjai szignifikánsan idősebbek voltak (Életkor: PCVB: $13,4 \pm 5,8$ év, MCVB: $6,5 \pm 3,2$ év). A fiú/lány arány a két csoportban közel azonos volt (PCVB: 63/37 %, MCVB: 69/31 %). Az anya gesztációs diabetesze PCVB-ben szignifikánsan gyakrabban fordult elő (PCVB: 13 %, MCVB: 5,8 %, $p < 0,05$). A diabetesz prevalenciája mindkét betegcsoport családjában magas volt (PCVB: 47 %, MCVB: 41 %). Bár az MCVB csoportban valamivel kevesebb családban fordult elő a diabetesz, a cukorbetegség családon belüli halmozódása elsősorban erre a csoportra volt jellemző. (Multiplex diabeteszes állapot előfordulása a családokban: PCVB: 20 %, MCVB: 29 %). Kiemelendő, hogy PCVB-ben inkább anyai ágon, míg MCVB-ben inkább apai ágon fordult elő diabetesz. A munka harmadik fázisában megvizsgáltuk azon gyermekek szénhidrát anyagcsere státuszát, akik családjában a fent részletezett felmérés során a diabetesz mellitusz halmozottan fordult elő. A gyermekekben az antropológiai paraméterek (testsúly, testhossz, testtömeg index) megmérése után elvégeztük az orális glukóz tolerancia tesztet (OGTT) és vért vettünk további vizsgálatokra: inzulinszint, vesefunkció, lipidszint meghatározásra és genetikai vizsgálatra. Bár az érvényes diagnosztikai kritériumok alapján manifeszt szénhidrát anyagcserezavar egyetlen betegnél sem volt kimutatható, ugyanakkor kiemelendő, hogy a 0., 60. és 120. percben mért glukóz szintek a multicisztás vesebetegségben szenvedők csoportjában szignifikánsan magasabb értékeket mutattak a kontroll csoporthoz képest (táblázat) A multicisztás betegeknél az emelkedett vércukor értékeket posztprandiális inzulinszint emelkedés kísérte (2. sz. táblázat). A kontrollhoz képest szignifikánsan magasabb értékeket (60. és 120. perc) találtunk a szoliter cisztás betegek csoportjában is (3. sz. táblázat).

2. sz. táblázat

Húgyuti fejlődési rendellenességben szenvedő gyermekek vércukor értékei az OGTT során (mmol/l)

	<u>0. perc</u>	<u>60. perc</u>	<u>120. perc</u>	Különbség a kontrollhoz viszonyítva (p)		
				0. perc	60. perc	120.perc
Urogenitális fejl. rendell.	4,3	5,6	5,7	NS	NS	NS

Szoliter c	4,3	6	5,6	NS	NS	NS
Multicisztás	5	7,3	7,2	p<0,05	p<0,05	p<0,02
Kontroll	4,3	5,9	5,8			

3. sz. táblázat

Szérum inzulin szint az OGTT során
(μ U/ml)

	<u>0. perc</u>	<u>60. perc</u>	<u>120. perc</u>	Különbség a kontrollhoz viszonyítva (p)		
				0. perc	60. perc	120.perc
Urogenitális fejl. rendell.	4,5	57,1	30,9	NS	NS	NS
Szoliter	6,7	61,3	42,3	NS	p<0,02	p<0,01
Multicisztás	6,6	54	40,7	NS	NS	p<0,001
Kontroll	6	35,7	27,8			

Az eredmények tehát felhívták a figyelmet az urogenitális fejlődési rendellenességben szenvedő gyermekek szénhidrát anyagcserezavar irányába történő rendszeres ellenőrzésének fontosságára.

Eredményeinket kongresszuson már prezentáltuk, a közlemény elkészítése jelenleg még folyamatban van.

4. A késői szövődmények korai jeleinek kimutatása 2-es típusú diabeteszben és obesitásban

Epidemiológiai vizsgálatok tanúsága szerint (Framingham, MRFIT study) a diabetesz független rizikó faktor a kardiovaszkuláris szövődmények kialakulásában, amelyet az egyéb társult rizikó tényezők jelenléte tovább növel. A diabeteszes kardiomiopátia (helyesebben „kardiopátia”) szintén multifaktoriális megbetegedés; a „silent” isémiás állapotok és infarktusok jelenléte a makrovaszkuláris koronária megbetegedéseket tükrözi, amelyek a

hipertónia és a bal kamra hipertrófia gyakori kísérő jelensége. A diabeteszes kardiopátia kialakulásában a kardiovaszkuláris autonóm neuropátia is lényeges szerepet játszik. Mindezek alapján a kardiovaszkuláris autonóm neuropátia vizsgálata a kardiológia és diabetológia speciális kapcsolódási területe.

- Önmagában mind az obezitás, mind a 2TDM fokozott kardiovaszkuláris morbiditással és mortalitással jár a normál populációhoz képest. Arra voltunk kíváncsiak, hogy gyermekkorban az obezitás és a csökkent glükóz tolerancia együttes fennállása fokozott rizikót jelent-e a kardiovaszkuláris kockázat szempontjából. Három csoportot vizsgáltunk. Első csoportban normál szénhidrát anyagcsere gyermekek (obez) voltak. Az 5 fiú és 3 lány átlag életkora $14 \pm 2,2$ év, átlag BMI-jük $33,8 \text{ kg/m}^2$ volt. A második csoportban csökkent glükóz toleranciában szenvedő kövér gyerekek voltak (obez-IGT). A 4 fiú és 3 lány átlag életkora $13 \pm 3,7$, átlag BMI-jük $30,5 \text{ kg/m}^2$ volt. A harmadik csoportban normál testsúlyú és cukoranyagcsereű gyermekek (kontroll) voltak. A 4 fiú és 3 lány átlag életkora $12, \pm 3,1$ év, átlag BMI-jük $17,8 \text{ kg/m}^2$ volt. Mindhárom csoportban ortosztatikus terhelést végeztünk 15 percig. Impedancia kardiográf (ICG M-401 típusú) felhasználásával a következő paramétereket mértük nyugalomban és a terhelést követő 1. és a 15. percben: vérnyomás, szívfrekvencia, pulzustérfogát, perctérfogát, perifériás vaszkuláris rezisztencia. A szisztolés vérnyomás mindvégig magasabb volt az obez és az obez-IGT-s csoportban a kontrollhoz képest. Nyugalomban az obez és a kontroll csoport között a különbség szignifikáns ($p < 0,05$) volt. A diasztolés vérnyomásban nem találtunk szignifikáns eltérést a csoportok között. A szívfrekvencia a terhelés utáni 1. percben mindkét betegcsoportban (obez: $p < 0,05$; obez-IGT: $p < 0,01$) a 15. percben az obez csoportban szignifikánsan ($p < 0,05$) alacsonyabb volt a kontroll csoporthoz képest. A pulzustérfogát a betegcsoportokban mindvégig magasabb volt. Szignifikáns ($p < 0,01$) eltérést találtunk a kontrollhoz képest az 1. percben mindkét betegcsoportban és a 15. percben az obez-IGT-s csoportban ($p < 0,01$). A perctérfogát szignifikáns ($p < 0,05$) eltérést mutatott az 1. percben az obez és a kontroll csoport között, valamint a 15. percben mindkét betegcsoportban a kontrollhoz képest.. A perifériás ellenállás a betegcsoportokban a kontrollhoz képest szignifikánsan alacsonyabb volt. A szignifikancia az IGT-s csoportban erősebb volt ($p = 0,005$). 1 perccel a felállás után mind az obez, mind az obez-IGT csoport szignifikáns és azonos mértékű eltérést ($p < 0,05$) mutatott az összes mért paraméterben a kontroll csoporttal összehasonlítva. 15 perccel a felállást követően az obez-IGT csoport ortosztatikus reakciója az obez csoporttal összehasonlítva szignifikánsan erősebb ($p < 0,01$) volt. Összefoglalóan megállapítottuk, hogy az IGT-ben szenvedő kövér gyermekek kifejezettebb eltéréseket mutattak a kardiovaszkuláris

autonóm neuropátia vizsgálatakor, mint a szénhidrát anyagcserezavarral nem rendelkező kövér gyermekek. Ezek alapján az obezitás és a szénhidrát anyagcsere zavar együttes fennállása fokozott kardiovaszkuláris rizikótényező.

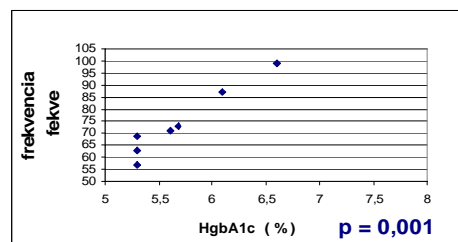
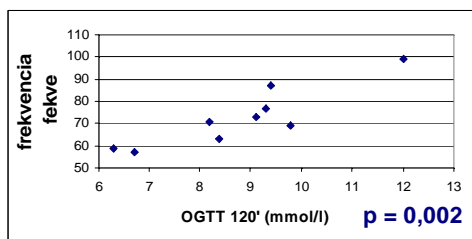
Az eredményeket nemzetközi konferencián mutattuk be, a publikáció jelenleg még folyamatban van.

• **A klinikánkon korábban 2-es típusú diabétesszel kezelt gyermekek utánvizsgálata és a késői szövődmények korai jeleinek vizsgálata**

Klinikánkon 1993 és 2003 között 46 gyermekben, illetve fiatalban állítottuk fel a 2TDM diagnózist. A gyermekek utánvizsgálatát 22 esetben (48 %) tudtuk elvégezni. (Három esetben (6,5 %) az utánvizsgálat lassan kibontakozó 1TDM-t igazolt; 17 gyermeket (37 %) nem találtunk meg; 4 gyermek (8,5 %) elzárkózott a további vizsgálatától). Az utánvizsgálat idejében a fiatalok átlag életkora 11-25 ($17,8 \pm 4,0$) év, a diagnózistól eltelt idő 1-12 ($6,4 \pm 2,9$) év, a lány/fiú arány 16/6, az átlagos BMI $24,9 \pm 7,7 \text{ kg/m}^2$ volt. A betegekben 14 esetben (63,4 %) találtunk pozitív családi anamnézist; 12 esetben (54,4%) 2TDM-ra, 2 esetben (9%) 1TDM-ra nézve. A betegekben a szénhidrát (orális glukóz tolerancia teszt, inzulinszintek és a HbA_{1c} vizsgálata) és lipid anyagcsere státusz felmérése mellett elvégeztük a cardiális autonóm neuropátia vizsgálatát a Ewing tesztek segítségével, 24 órás vérnyomás monitorozást (Medtech, Hungary) és az echokardiográfiát (ACUSON 128XP). Vizsgálatunkban a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek hiperinzulinémiások voltak, az inzulinszint az OGTT 0., 60. és 120. percében: 5,6; 46,3 és 55 mU/ml volt. Betegeinkben az autonóm idegrendszer működését jelző paraméterek a normál tartományon belül széles határok között mozogtak. Szoros összefüggést találtunk a metabolikus paraméterek és az autonóm idegrendszer működését jelző kardiovaszkuláris reflextesztek eredményei között (1.a.-d. ábra): szignifikáns korrelációt találtunk a nyugalmi szívfrekvencia és az OGTT során mért 120 perces vércukorérték, valamint a hosszútávú anyagcsere kontrollt jellemző HbA_{1c} között. Igen erős összefüggést találtunk a nyugalmi és a felálláskor mért szívfrekvencia, valamint a terhelés során mért 120 perces inzulinszint között is. Ezek a megfigyelések a hiperglikémia kóroki szerepét támasztják alá az autonóm neuropátia kialakulásában.

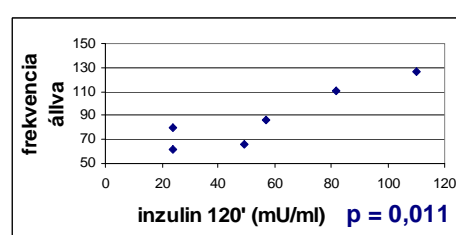
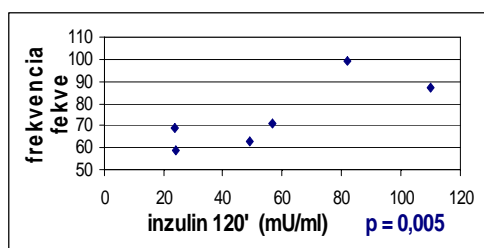
1/a. sz. ábra

1/b. sz. ábra



1/c. sz. ábra

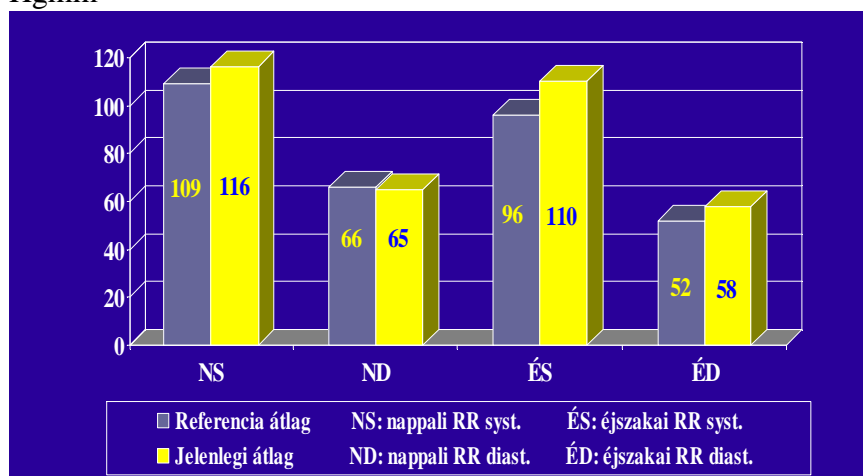
1/d. sz. ábra



Az ambuláns vérnyomás monitorozás során a nappali szisztolés és diasztolés vérnyomásértékek a referencia tartománytól statisztikailag nem különböztek, ugyanakkor mind az éjszakai szisztolés, mind az éjszakai diasztolés vérnyomásértékek az egészséges gyermekekkel összehasonlítva szignifikánsan magasabbak voltak (2. sz. ábra)

2. 2. sz. ábra A 24 órás vérnyomás monitorozás eredményei

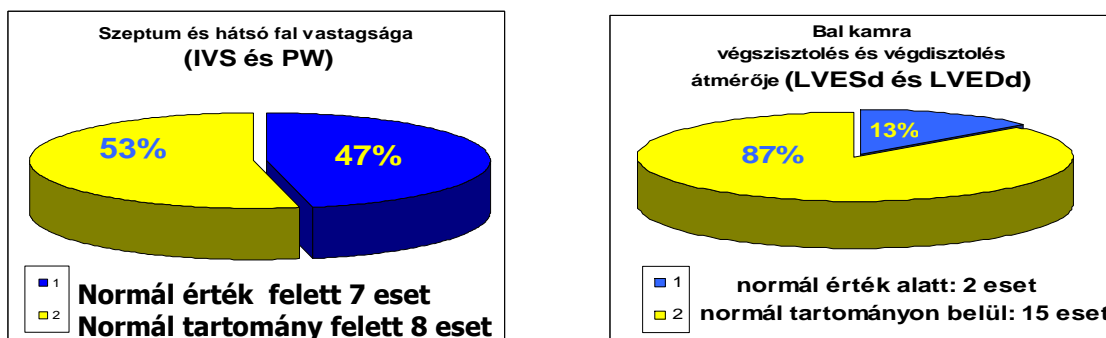
Hgmm



Ezzel párhuzamosan a gyermekek 71 %-ban az éjszakai vérnyomás kevesebb, mint 10 %-kal

csökkent a nappali értékekhez képest (Non-dipper jelenség). Az echokardiográfiás vizsgálatok során egyetlen betegnél sem találtunk durva eltérést a szív strukturális felépítésében. A szív különböző falvastagságainak vizsgálatakor azonban az interventrikuláris szeptum (IVS) és a hátsó fal (PW) vastagsága a referenci tartományon kívül esett.

3. 3. sz. ábra



Szignifikáns összefüggést találtunk az ABPM során nyert éjszakai diasztolés vérnyomás értékek és a balkamra végszisztolés átmérője között. Ez arra mutat, hogy a non-dipper jelenség megjelenésével párhuzamosan már számíthatunk a szív struktúrájában bekövetkező igen finom eltérésekre. A vaszkuláris endotél működésében kulcsszerepet játszó thrombocyták száma mind a hiperinzulinémiával, mind az autonóm idegrendszer működésével szoros korrelációt mutatott. Összefoglalóan megállapítottuk, hogy 2-es típusú diabeteszben szenvedő gyermekekben és fiatalokban már kimutathatók a késői szövődmények korai jelei.

Az eredményeket nemzetközi konferencián prezentáltuk, a közlemények írása jelenleg még folyamatban van.

- A 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegekben a klasszifikáció a klinikai tünetek alapján általában megbízhatóan elvégezhető. Néhány esetben a diagnózis pillanatában azonban nem könnyű eldönteni, hogy korán manisztálódó 2TDM-szal vagy egy lassan kibontakozó autoimmun, azaz 1-es típusú diabetesz (T1DM) állunk szemben. A klasszifikációban a klinikai kép mellett segítségünkre van a hosszú távú anyagcsere állapotot jellemző glikozilált Hb szint, az endogén inzulinrezerv és az autoantitestek vizsgálata mellett a genetikai háttér vizsgálata. A diabeteszben szenvedő betegeink genetikai vizsgálatát elkezdtük (ld. közlemények), a ritka diabetesz formákban szenvedő gyermekek és családjuk

genetikai feltérképezése jelenleg még folyamatban van.